



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

### **"ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΗΝ ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΟΝΑΤΟΣ"**

υπό

**ΗΛΙΑ Κ. ΣΑΡΒΑΝΗ**

Ορθοπαιδικού Χειρουργού

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

**Επιβλέπων:**

Κωνσταντίνος Μαλίζος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Κ. Μαλίζος
2. Χ. Αρναούτογλου
3. Α. Χαλκιάς

**Αναπληρωματικό μέλος :**

Μ. Ματσάγκας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

***"ADMINISTRATION OF TRANEXAMIC ACID IN TOTAL  
KNEE ARTHROPLASTY"***

Αφιερώνεται στους γονείς μου,  
Κωνσταντίνο και Γεωργία

Στη σύζυγό μου Έφη

|

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Το υλικό της εργασίας προέρχεται από την Ορθοπαιδική Κλινική του Γ.Ν. Πτολεμαΐδας και αφορά το χρονικό διάστημα: Μάρτιος 2017 – Μάρτιος 2018. Κατά την διάρκεια της προσπάθειας για την συλλογή και την επεξεργασία των δεδομένων, έτυχα βοήθειας πολλών προσώπων και για τον λόγο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω:

- > Τον Διευθυντή της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Γ.Ν. Πτολεμαΐδας κ. Νικόλαο Σαμαρά για την υποστήριξη, τις παρατηρήσεις και τις υποδείξεις του.
- > Τους συναδέλφους ορθοπαιδικούς χειρουργούς της Κλινικής.
- > Τη γραμματέα της Κλινικής κα. Σοφία Συκιώτη για την προθυμία της στην ανεύρεση και στην συλλογή των ιατρικών φακέλων.

Πρωταρχικά όμως, θα ήθελα να ευχαριστήσω:

- > Τον κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής, Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «*Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή*», για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου το θέμα της εργασίας αυτής.
- > Τον κ. Κωνσταντίνο Μαλίζο, Καθηγητή Ορθοπαιδικής, Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ως τυπικό επιβλέποντα της εργασίας αυτής.
- > Την κα. Χριστίνα Αρναούτογλου, Ορθοπαιδικό Χειρουργό Επιμελήτρια Α', Ορθοπαιδικής Κλινικής και Μυοσκελετικού Τραύματος, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, ως ουσιαστική επιβλέπουσα της εργασίας αυτής, για την επιστημονική της καθοδήγηση, τις υποδείξεις, τις παρατηρήσεις και την υποστήριξη που μου έδειξε.
- > Τους διδάσκοντες του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «*Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή*» κατά την χρονική περίοδο 2020 - 2021.
- > Τη Γραμματεία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τη Γραμματεία του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «*Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή*» για την επίλυση διαδικαστικών ζητημάτων.

## Περίληψη

Η διαχείριση της απώλειας αίματος στην ολική αρθροπλαστική γόνατος είναι μεγάλης σημασίας, εξαιτίας των υψηλών ποσοστών μετάγγισης αίματος που απαιτούνται μετεγχειρητικά, καθώς και των συνεπαγόμενων επιπλοκών, οι οποίες οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και οικονομική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας. Στην εργασία αυτή παρουσιάζεται ένας αποτελεσματικός τρόπος ελάττωσης του αριθμού των μεταγγιζομένων ομάδων αίματος, μέσω της συνδυαστικής χορήγησης τρανεξαμικού οξέως διεγχειρητικά. Πρόκειται για μία συγκριτική μελέτη ασθενών και μαρτύρων. Τα προ- και μετεγχειρητικά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης μελετήθηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων, όπως και οι απαιτούμενες ομάδες αίματος που χορηγήθηκαν και στις δύο περιπτώσεις. Η ομάδα μαρτύρων (ομάδα ελέγχου) δεν πήρε καμία αγωγή, ενώ αυτή των ασθενών έλαβε 1 gr τρανεξαμικού οξέος ενδοφλεβίως σε συνδυασμό με 500 mg τρανεξαμικού οξέος ενδοαρθρικά διεγχειρητικά. Μελετήθηκαν 100 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος. 50 ανήκαν στην ομάδα μαρτύρων και 50 στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν τρανεξαμικό οξύ. Προεγχειρητικά δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές αιμοσφαιρίνης μεταξύ των δύο ομάδων. Μετεγχειρητικά, η τιμή της αιμοσφαιρίνης ήταν μεγαλύτερη, με στατιστικώς σημαντική διαφορά, στην ομάδα που χορηγήθηκε τρανεξαμικό οξύ. Οι μονάδες αίματος που απαιτήθηκαν συνολικά ήταν μικρότερες στην ομάδα του τρανεξαμικού οξέος και πάλι με στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων. Συμπερασματικά, η συνδυασμένη χορήγηση του τρανεξαμικού οξέως σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος, μειώνει σημαντικά την μετεγχειρητική απώλεια αίματος με αποτελεσματικό και ασφαλή τρόπο, καθώς δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, όπως μετάδοση ιογενών νοσημάτων, αλλεργικές και ανοσολογικές αντιδράσεις.

## Λέξεις - Κλειδιά:

Ολική αρθροπλαστική γόνατος, Τρανεξαμικό οξύ, Απώλεια αίματος

## **Abstract**

Blood loss management in total knee arthroplasty is very important, due to high rates of blood transfusion, that is required postoperatively, and following complications, that lead to increased morbidity and financial costs for the health care system. This study provides an effective way of reduction of blood units transfused postoperatively, by a combined administration of tranexamic acid intraoperatively. This is a comparative case control study. Pre- and postoperative levels of hemoglobin, as well as the transfused blood units, were assessed and compared between the two groups. The control group received no treatment. The patient group received 1 gr tranexamic acid iv and 500 mg tranexamic acid intra articular intraoperatively. 100 patients who underwent primary total knee arthroplasty were studied. 50 were in the control group and 50 in the patient group. No significant differences of preoperative hemoglobin was detected. Postoperative hemoglobin was higher in the tranexamic acid group, with statistical significant difference. The units of blood transfused were much less in the tranexamic acid group, with statistical significant difference, too. In conclusion, combined administration of tranexamic acid at patients who underwent total knee arthroplasty, reduced significantly the postoperative blood loss with a safe and efficient way, due to lower complication risk, such as virus diseases transmission, allergic and immune reactions.

### **Key words:**

Total Knee Arthroplasty, Tranexamic acid, Blood loss

# Πίνακας Περιεχομένων

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

|   |  |
|---|--|
| Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή .....   |  |
| 1.1 Ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΟΑΓ) .....                       |  |
| 1.2 Απώλεια αίματος στην ΟΑΓ .....                                |  |
| 1.2.1 Ετερόλογο αίμα .....  |  |
| 1.2.2 Διεγχειρητική διαχείριση υγρών .....                        |  |
| 1.2.3 Αυτόλογη μετάγγιση αίματος .....                            |  |
| 1.2.3.1 Προεγχειρητική δωρεά αίματος .....                        |  |
| 1.2.3.2 Οξεία ισοογκαιμική αιμοαραίωση - ANH .....                |  |
| 1.2.3.3 Διεγχειρητική και μετεγχειρητική διαχείριση αίματος ..... |  |
| 1.2.4 Φαρμακολογικοί παράγοντες για τον έλεγχο αιμορραγίας .....  |  |
| 1.2.4.1 Δεσμοπρεσίνη.....   |  |
| 1.2.4.2 Ε-Αμινοκαπροϊκό οξύ .....                                 |  |
| 1.2.5 Ελεγχόμενη υπόταση .....                                    |  |
| 1.2.6 Τρανεξαμικό οξύ (TXA) .....                                 |  |

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

|  |  |
|--|--|
| Κεφάλαιο 2 Υλικό - Μεθοδολογία .....                 |  |
| 2.1 Στόχος μελέτης .....                             |  |
| 2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών .....   |  |
| 2.3 Σύνθεση και τρόπος χορήγησης μείγματος TXA ..... |  |
| 2.4 Μεθοδολογίας μελέτης και εξαγωγή δεδομένων ..... |  |
| 2.5 Στατιστική ανάλυση δεδομένων .....               |  |
| Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα .....                        |  |
| 3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών .....          |  |
| 3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων .....                      |  |

**Κεφάλαιο 4 Συζήτηση .....**

**Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα .....**

**Βιβλιογραφία .....**

**Παράρτημα .....**



### Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

#### 1.1 Ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΟΑΓ)

Οι πρώτες επεμβάσεις ΟΑΓ ξεκίνησαν στα τέλη της δεκαετίας του 1950, όμως είχαν υψηλά ποσοστά αποτυχίας και επιπλοκών. Η πρόοδος στην τεχνολογία των επεμβάσεων αυτών τα τελευταία χρόνια οφείλεται στην εξέλιξη του σχεδιασμού και εφαρμογής των προθέσεων / εμφυτευμάτων με βέλτιστα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Κάθε χρόνο στις ΗΠΑ πραγματοποιούνται περίπου 300.000 επεμβάσεις ΟΑΓ, συνολικού κόστους 14 δισεκατομμυρίων δολαρίων. Τα ποσοστά εφαρμογής των μεθόδων της ΟΑΓ διαρκώς αυξάνονται, εφόσον αυξάνονται τα ποσοστά οστεοαρθρίτιδας γόνατος, ασθένεια που πλήττει ιδιαίτερα τους ηλικιωμένους και τους υπέρβαρους ασθενείς. Έτσι το 2030 προβλέπεται ότι θα πραγματοποιούνται ετησίως περίπου 3,6 εκατομμύρια επεμβάσεις ΟΑΓ, με εκτιμώμενο κόστος 162 δισεκατομμύρια δολάρια.

Παρότι οι άνδρες και οι γυναίκες επηρεάζονται από τις ίδιες ασθένειες, το κάθε φύλο επηρεάζεται διαφορετικά από την κάθε ασθένεια. Για παράδειγμα, αν και οι γυναίκες έχουν χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, συνολικά ασθενούν περισσότερο και συχνότερα από τους άνδρες. Για λόγους που δεν είναι απολύτως σαφείς, η οστεοαρθρίτιδα είναι ασθένεια πιο διαδεδομένη στις γυναίκες (18%) από ότι τους άνδρες (9,6%), γεγονός που εξηγεί το υψηλότερο ποσοστό επεμβάσεων αρθροπλαστικής γόνατος στις γυναίκες. Η οστική γεωμετρία του γόνατος είναι διαφορετική μεταξύ των δύο φύλων. Συγκεκριμένα, το πάχος των πρόσθιων μηριαίων κονδύλων είναι τυπικά μεγαλύτερο στους άνδρες. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ότι οι γυναίκες ασθενείς έχουν καλύτερα αποτελέσματα στις επεμβάσεις ΟΑΓ, συνεπεία της χρήσης εμφυτευμάτων κατάλληλων για το φύλο τους. Τα τελευταία 5-10 χρόνια, οι ορθοπαιδικοί χειρουργοί υιοθετούν μια νέα προσέγγιση για την ΤΚΑ που ονομάζεται "Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική" (Minimally Invasive Surgery - MIS). Αυτή η χειρουργική προσέγγιση επιτρέπει την εισαγωγή των εμφυτευμάτων αντικατάστασης γόνατος μέσω μιας μικρής τομής με ελάχιστη βλάβη στους μυς και τους τένοντες γύρω από την άρθρωση. Το χειρουργείο έχει σχεδόν την ίδια διάρκεια με ένα συμβατικό χειρουργείο ΟΑΓ, ενώ προσφέρει στους ασθενείς περισσότερα οφέλη. Το μικρό μέγεθος της τομής και η λιγότερο επεμβατική

φύση αυτής της χειρουργικής μεθόδου επιτρέπει στους ασθενείς να αναρρώνουν πολύ γρηγορότερα. Το διάστημα νοσηλείας μειώνεται κατά 1-2 ημέρες για την πλειονότητα των περιστατικών. Οι ασθενείς χάνουν λιγότερο αίμα, γεγονός που ελατώνει κατά πολύ την μετεγχειρητική απαίτηση για μετάγγιση. Επίσης παρουσιάζουν λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο και συχνά περπατούν χωρίς βοήθεια μέσα σε μια ή δύο εβδομάδες από την επέμβαση.

Ο συνδυασμός μιας καλής χειρουργικής τεχνικής με το πρωτόκολλο χορήγησης τρανεξαμικού οξέος (TXA), στο οποίο θα αναφερθούμε, και με ένα πρωτόκολλο γρήγορης αποκατάστασης, επιτρέπει στους ασθενείς να επιστρέψουν στο σπίτι τους σύντομα. Ειδικά στοιχεία του πρωτοκόλλου ταχείας αποκατάστασης για τους ασθενείς με ΟΑΓ περιλαμβάνουν την προεγχειρητική εκπαίδευση των ασθενών, την περιεγχειρητική διατροφή, την προληπτική αναλγησία και τη μετεγχειρητική αποκατάσταση.

## 1.2 Απώλεια αίματος στην ΟΑΓ

Ένας κρίσιμος παράγοντας στην εκτέλεση μιας ΟΑΓ είναι η απώλεια αίματος διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, που οδηγεί σε αναιμία, η οποία συνεπάγεται άλλες συνδεδεμένες επιπλοκές, όπως κίνδυνο μετάδοσης ιογενών νοσημάτων, αλλεργικές και ανοσοτροποποιητικές αντιδράσεις. Έτσι επιδεινώνεται η κλινική εικόνα του ασθενούς, οδηγώντας σε φτωχότερα αποτελέσματα και υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας <sup>1-3</sup>. Μπορεί να εμποδίσει επίσης την αποκατάσταση και την ενεργό κινητοποίηση κατά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, οδηγώντας σε περαιτέρω προβλήματα μακροπρόθεσμα.

Η μετάγγιση αίματος μετά από ορθοπαιδικές επεμβάσεις ανήκει στο 10% όλων των μονάδων αίματος που χορηγούνται από την αιμοδοσία του Εθνικού Συστήματος Υγείας <sup>4</sup>. Ο στόχος της μετάγγισης είναι να αυξήσει τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και ως συνέπεια τη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς. Παρόλα αυτά όμως δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά την μετάγγιση. Προτείνεται ως ασφαλές όριο μετάγγισης τιμή αιμοσφαιρίνης 8 gr/dl με μέγιστο όριο τιμής αιμοσφαιρίνης 10 gr/dl. Έχει αποδειχθεί ότι μία επέμβαση ΟΑΓ οδηγεί σε περίπου 700 - 1800 ml απώλειας αίματος μεταγχειρητικά <sup>5-9</sup>, ενώ μία ολική αρθροπλαστική ισχίου (ΟΑΙ) 1200 - 1600 ml <sup>10-13</sup>. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ηλικία των ασθενών καθώς και σοβαρές συννοσηρότητες. Το θέμα της απώλειας αίματος έχει προσεγγιστεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών από

διαφορετικές οπτικές γωνίες, τόσο από την ορθοπαιδική χειρουργική όσο και από την αναισθησιολογία.

Δεδομένου ότι η διεξαγωγή της ΟΑΓ συνεπάγεται σημαντική μετεγχειρητική απώλεια αίματος, πολλές φόρμουλες έχουν περιγραφεί για την εκτίμηση της αναμενόμενης απώλειας αυτής<sup>14</sup>. Ορισμένες βασίζονται στον αιματοκρίτη (Ht) (Mercuriali, Bourke's, Ward's, Gross', Brecher, Lisander) και άλλες στην αιμοσφαιρίνη (Hb) (Meunier's). Διεγχειρητικά, η εκτίμηση του όγκου των υγρών που αναρροφώνται είναι μία κοινή και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος. Ο τύπος Mercuriali είναι από τους πλέον εύχρηστους και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύγκριση μελετών που σχετίζονται με την απώλεια αίματος:

Εκτιμώμενη απώλεια αίματος = Όγκος αίματος x (Ht προεγχ. - Ht ημέρα 5 μετεγχ.) + ml μεταγγιζόμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η αναιμία προκαλεί αιμοδυναμικό στρες με συνέπεια ιστική υποξία και αυξημένες ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Η μετάγγιση ετερόλογου αίματος είναι η πιο κοινή πρακτική, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης προεγχειρητικά<sup>15</sup>. Η μετάγγιση ερυθρών (σαν βιολογικό παράγοντα που είναι), ενέχει κινδύνους όπως μετεγχειρητικές λοιμώξεις, μετεγχειρητικό παραλήρημα και αυξημένη νοσηρότητα / παράταση νοσοκομειακής νοσηλείας. Λαμβάνοντας όλα αυτά υπόψη, η μέθοδος χορήγησης TXA, την οποία θα περιγράψουμε, προτείνεται ως μία νέα ασφαλής μέθοδος με σκοπό να μειώσει την μετεγχειρητική απώλεια αίματος και τις συνεπαγόμενες μεταγγίσεις.

### **1.2.1 Ετερόλογο αίμα**

Η μετάγγιση με ετερόλογο αίμα είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος, αλλά είναι επεμβατική διαδικασία για τον ασθενή, με σοβαρό κόστος και πολλές φορές με δυσκολίες σχετικά με τις διαθέσιμες μονάδες αίματος καθώς και τη συντήρηση και τη μεταφορά τους. Η οικονομική επιβάρυνση είναι κάτι που πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη<sup>16</sup>. Ο κίνδυνος μετεγχειρητικής λοίμωξης δεν είναι αμελητέος, παρά τους αυστηρούς κανόνες που εφαρμόζονται παγκοσμίως. Πάντα ελοχεύει ο κίνδυνος μετάδοσης ασθενειών μέσω της μετάγγισης, όπως η ηπατίτιδα, ο HIV, ο ιός Epstein-Barr, ο κυτταρομεγαλοϊός κ.α.<sup>17</sup>. Η νοσοκομειακή λοίμωξη αυξάνεται θεωρητικά κατά 1,5 φορά για κάθε μεταγγιζόμενη μονάδα ερυθρών<sup>18</sup>. Κατά τη διάρκεια χορήγησης ετερόλογου αίματος έχει παρατηρηθεί επίσης οξεία βλάβη των πνευμόνων, αλλεργικές αντιδράσεις και ανοσοκαταστολή<sup>19-21</sup>.

Η απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια ορθοπαιδικών επεμβάσεων όπως η ΟΑΓ μπορεί να επηρεαστεί άμεσα από χρόνια νοσήματα, όπως οι διαταραχές της λειτουργίας πήξης. Επίσης η ελαττωμένη πρόσληψη βιταμίνης Κ και η ευρέως διαδεδομένη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος, μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στην απώλεια αίματος μέσω διαταραχών στη διαδικασία πήξης και στη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

### **1.2.2 Διεγχειρητική διαχείριση υγρών**

Η διεγχειρητική χορήγηση / διαχείριση υγρών μπορεί επίσης να επηρεάσει την κατάσταση πήξης. Πιο συγκεκριμένα, τα κολλοειδή διαλύματα (π.χ. αλβουμίνη) ενδέχεται να δράσουν δυσμενώς <sup>22</sup>, μέσω της έκπτυξης του όγκου πλάσματος που δημιουργούν και της δέσμευσης ενδογενών παραγόντων πήξης. Για αυτό το λόγο θα πρέπει να γίνεται εφαρμογή στοχευμένης θεραπείας υγρών (GDFT), ειδικά σε περιπτώσεις πιο απαιτητικών χειρουργικών επεμβάσεων.

### **1.2.3 Μετάγγιση αυτόλογου αίματος**

#### **1.2.3.1 Προεγχειρητική δωρεά αίματος**

Η χορήγηση αυτόλογου αίματος (προεγχειρητική αυτόλογη αιμοδοσία - PABD) <sup>23</sup> για την εξισορρόπηση διεγχειρητικής απώλειας αίματος κατά την διάρκεια μιας ΟΑΓ, είναι μια εναλλακτική λύση, δεδομένου ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις όπου απαγορεύεται η μετάγγιση ετερόλογου αίματος (π.χ. θρησκευτικοί λόγοι), και μπορεί να εφαρμοστεί ακόμη και σε ασθενείς με κακοήθειες ή σοβαρές λοιμώξεις (AIDS, ηπατίτιδα). Αν και δεν είναι η πλέον εφαρμόσιμη επιλογή, μπορεί να είναι μια εναλλακτική πρακτική στα χέρια του ορθοπαιδικού χειρουργού σε συγκεκριμένες περιστάσεις <sup>24</sup>. Αναφέρεται ότι η μετάγγιση αυτόλογου αίματος, όποτε και όπου εφαρμόζεται, πρέπει να ακολουθεί τους ίδιους κανόνες σχετικά με τις τιμές της αιμοσφαιρίνης και συνεπώς να χρησιμοποιείται με σύνεση, καθώς μελέτες αναδυσκνούν ότι περίπου το 30% -50% δεν χρησιμοποιείται τελικά <sup>25</sup>.

Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) έχει επίσης δοκιμαστεί ως παράγοντας για την ελαχιστοποίηση της απώλειας αίματος, χωρίς ωστόσο να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σχετικά με τα ποσοστά μετάγγισης και την ολική απώλεια αίματος <sup>26</sup>.

### **1.2.3.2 Οξεία ισοογκαιμική αιμοαραίωση – ANH**

Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την αφαίρεση αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας της χειρουργικής επέμβασης, συνήθως μετά την χορήγηση αναισθησίας, και αντικατάσταση του όγκου του αφαιρούμενου αίματος με διαλύματα, είτε κολλοειδή είτε κρυσταλλοειδή. Στη συνέχεια, το αίμα επαναμεταγγίζεται στον ασθενή. Ένα από τα πλεονεκτήματά της μεόδου είναι ότι δεδομένου ότι το αίμα είναι φρέσκο, η πλειονότητα των διαθέσιμων αιμοπεταλίων και οι παράγοντες πήξης είναι ακόμα ενεργοί. Η μέθοδος αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με μετάγγιση αυτόλογου ή ετερόλογου αίματος, καθώς και με τεχνικές διεγχειρητικής διαχείρισης αίματος <sup>27</sup>. Σε κάποιες περιπτώσεις γίνεται και χορήγηση ερυθροποιητίνης προεγχειρητικά.

### **1.2.3.3 Διεγχειρητική και μετεγχειρητική διαχείριση αίματος**

Η μετεγχειρητική παροχέτευση (κενού - αυτομετάγγισης) ήταν και συνεχίζει να είναι μια δημοφιλής μέθοδος συλλογής αίματος, που έχει όμως αμφισβητηθεί τα τελευταία χρόνια για την αποτελεσματικότητά του και τις δυνατότητές της στην βελτίωση των επιπέδων Hb. Τα αποτελέσματα παραμένουν αρκετά αμφιλεγόμενα και στις περισσότερες μετα-ανάλυσεις και RCT που έχουν πραγματοποιηθεί, δε φαίνεται να έχουν κλινικά σημαντική στατιστική διαφορά όσον αφορά την χρήση παροχέτευσης (ανεξάρτητα από τον τύπο και τα χαρακτηριστικά της) <sup>28-31</sup>, αν και η απώλεια αίματος θα μπορούσε να είναι κάπως μικρότερη αλλά με όχι στατιστικά σημαντική διαφορά στις περιπτώσεις μετάγγισης με ετερόλογο αίμα <sup>32</sup>. Επίσης οι τάσεις στην αναισθησιολογία όσον αφορά την μετεγχειρητική φροντίδα έχουν μεταβληθεί τα τελευταία χρόνια σχετικά με τα κατώτατα όρια μετάγγισης και την προεγχειρητική βελτιστοποίηση των ασθενών <sup>33</sup>. Μία πρόσφατη (2013) μετα-ανάλυση όμως, με αξιολόγηση 6 RCTs κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μετεγχειρητική αυτομετάγγιση ήταν ευεργετική και οδήγησε σε μικρότερη απαίτηση για μετάγγιση ετερόλογου αίματος <sup>34</sup>.

## **1.2.4 Φαρμακολογικοί παράγοντες για τον έλεγχο αιμορραγίας**

### **1.2.4.1 Δεσμοπρεσίνη**

Αρχικά σχεδιασμένη κατά του άποιου διαβήτη, η δεσμοπρεσίνη αλληλεπιδρά με τους παράγοντες VIII και vWF της πήξης. Αναφέρθηκαν αρκετά διφορούμενα αποτελέσματα από λίγες μόνο μελέτες <sup>35-36</sup>.

#### **1.2.4.2 Ε-Αμινοκαπροϊκό οξύ**

Έχει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με το TXA, και αποτελεί παλαιότερο ανάλογο. Κάποιες μελέτες περιέγραψαν ένα ευεργετικό αποτέλεσμα σχετικά με τον έλεγχο της απώλειας αίματος στην ΟΑΓ <sup>37-38</sup>. Χρησιμοποιείται κυρίως στη θωρακοχειρουργική, νευροχειρουργική και ουρολογία.

#### **1.2.5 Ελεγχόμενη υπόταση**

Επίσης γνωστή ως προκαλούμενη υπόταση, είναι μια παλιά και αποδεδειγμένη μέθοδος για τον έλεγχο της ενδοεγχειρητικής και μετεγχειρητικής απώλειας αίματος ειδικά σε μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις (όπως οι αρthroπλαστικές), όπου αναμένεται και σημαντική αιμορραγία <sup>39</sup>. Η αποτελεσματικότητά της μεθόδου βασίζεται στη μείωση της αρτηριακής παροχής αίματος, μειώνοντας τη συστολική πίεση και συνεπώς τη μέση αρτηριακή πίεση. Η μέθοδος χωρίζεται σε πρωτογενή (ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία, αναπνευστικά αναισθητικά, νιτροαδιασταλτικά) και δευτερογενή (AMEA, κλονιδίνη) <sup>40-42</sup>.

#### **1.2.6 Τρανεξαμικό οξύ (TXA)**

Τις τελευταίες δεκαετίες πολλές διαφορετικές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να αντιμετωπιστεί το ζήτημα της απώλειας αίματος που σχετίζεται με τις ολικές αρthroπλαστικές. Στις προηγούμενες ενότητες αναφέρθηκαν τέτοιες μέθοδοι, καθώς και οι περιορισμοί και οι πιθανές αντενδείξεις τους. Κάτω από αυτό το φάσμα, η χρήση του τρανεξαμικού οξέος έχει αποκτήσει τα τελευταία χρόνια μεγάλη δημοτικότητα και χρησιμοποιείται ευρέως στον τομέα της ορθοπαιδικής χειρουργικής.

Το TXA είναι ένα συνθετικό αντινωδολυτικό ανάλογο, με αναστρέψιμη σύνδεση στους υποδοχείς της λυσίνης του πλασμινογόνου <sup>43</sup>. Αυτό οδηγεί στην κατάργηση της μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, εμποδίζοντας έτσι την αποδόμηση της ινικής και προστατεύοντας τις δομές που απαρτίζονται από ινική <sup>44</sup>. Είναι 8 φορές πιο δραστικό από το παλαιότερο ανάλογο, το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ. Αναστέλει με πολύ

χαμηλή ισχύ τη δράση της πλασμίνης και μπορεί να εμποδίσει την ενεργοποιημένη μορφή του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου της ουροκινάσης.

Διατίθεται σε πολλές μορφές και μπορεί να χορηγηθεί είτε ενδοφλεβίως (iv), είτε από του στόματος, είτε τοπικά ως εφαρμογή στο χειρουργικό πεδίο και σε παρακείμενους ιστούς διεγχειρητικά <sup>45</sup>. Συνήθως όμως χορηγείται συνδυαστικά (iv και τοπικά). Ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1962 και περιλαμβάνεται στον κατάλογο των Βασικών Φαρμάκων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Όσον αφορά τη φαρμακοκινητική, το TXA επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μέσα σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα, όταν χορηγείται iv.

Η διάχυση του στην άρθρωση συμβαίνει πολύ γρήγορα. Μελέτες αναδυσκνούν ότι τα επίπεδα που επιτεύχθηκαν και μετρήθηκαν ενδοαρθρικά κατά τη διάρκεια ΟΑΓ, ήταν όπως στον ορό (όταν χορηγείται iv). Η αποβολή γίνεται μέσω των ούρων και σχεδόν όλο το TXA αφαιρείται άθικτο μέσω αυτών. Ο ημίσειος χρόνος αποβολής είναι περίπου 3 ώρες και εντός των πρώτων 24 ωρών από την ενδοφλέβια χορήγηση (κανονική δόση 10 mg/kg iv).

Οι επιπλοκές από τη χορήγηση του TXA είναι σπάνιες. Κάποιες από αυτές είναι διαταραχή της όρασης, θρόμβοι και αλλεργικές αντιδράσεις. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αποτελεί ιδιαίτερα ασφαλές φάρμακο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Χρησιμοποιείται σε διάφορες καταστάσεις, όπως στο τραύμα στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, σε οδοντιατρικές επεβάσεις, σε μαζική απώλεια αίματος, σε αιμόπτυση και σε κληρονομικές διαταραχές, όπως το αγγειοοίδημα και η αιμορραγική τηλαγγειεκτασία <sup>46</sup>.

Οι αντενδείξεις χορήγησης του τρανεξαμικού οξέος είναι: αλλεργία, ιστορικό σπασμών, ιστορικό αρτηριακών ή φλεβικών θρομβώσεων, ενεργός θρομβοεμβολική διαταραχή και σοβαρή νεφρική διαταραχή (όπου και πρέπει να προσαρμόζεται η δόση). Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πονοκέφαλος (50,4 - 60,4%), οσφυαλγία (20,7 - 31,4%), διάρροια, κόπωση, κοιλιακό άλγος και σπανίως αναιμία. Δεν πρέπει να προσαρμόζεται η δόση σε ηπατική ανεπάρκεια, καθώς μια πολύ μικρή ποσότητα του φαρμάκου μεταβολίζεται εκεί.

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζεται μια μέθοδος χορήγησης TXA που χρησιμοποιείται συνδυαστικά iv και τοπικά ενδοαρθρικά για τον έλεγχο της απώλειας αίματος στην ΟΑΓ. Ο στόχος είναι να καθοριστεί εάν η μέθοδος αυτή δείχνει οποιαδήποτε ανωτερότητα σε σύγκριση με τις τρέχουσες μελέτες, όσον αφορά τα επίπεδα Hb και την ποσότητα μεταγγίσεων ετερόλογου αίματος μετεγχειρητικά.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ)**

### **Κεφάλαιο 2 Υλικό - Μεθοδολογία**

#### **2.1 Στόχος ανασκόπησης**

Πρόκειται για μια αναδρομική, συγκριτική μελέτη ασθενών που υπεβλήθησαν σε πρωτογενή ΟΑΓ (οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδα ελέγχου και ομάδα ΤΧΑ).

#### **2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών**

Οι επεμβάσεις ΟΑΓ πραγματοποιήθηκαν στο Γ.Ν. Πτολεμαΐδας κατά το χρονικό διάστημα Μάρτιος 2017 – Μάρτιος 2018. Ακολουθήθηκε το ίδιο πρωτόκολλο, προεγχειρητική αξιολόγηση και μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών. Επίσης ακολουθήθηκαν αυστηρά όλες οι διαδικασίες που εφαρμόζονται στις αρthroπλαστικές σύμφωνα με την Ορθοπαιδική Κλινική του Νοσοκομείου μας και τα κλινικά πρωτόκολλα (έλεγχος και ανακούφιση πόνου, κινητοποίηση, διαγνωστικές και αιματολογικές εξετάσεις, κλινική αξιολόγηση και αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών). Όλες οι επεμβάσεις διεξήχθησαν από τη ίδια ομάδα (έμπειρων) χειρουργών. Χρησιμοποιήθηκε η ίδια προσπέλαση, η ίδια χειρουργική τεχνική και ο ίδιος τρόπος συρραφής της άρθρωσης και του χειρουργικού τραύματος. Τοποθετήθηκε σε όλες τις επεμβάσεις παροχέτευση κενού. Οι προθέσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν υβριδικές, με τσιμέντο στην κνημιαία πρόθεση και press-fit στην μηριαία. Ο συνδυαστικός τρόπος χορήγησης ΤΧΑ ήταν ο ίδιος. Η προεγχειρητική διάγνωση ήταν οστεορθρίτιδα του γόνατος.

Στην παρούσα μελέτη δεν εντάχθηκαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ΟΑΓ (και χορηγήθηκε ΤΧΑ), πέραν της παραπάνω περιόδου και πέραν της συγκεκριμένης χειρουργικής ομάδας. Επίσης δεν εντάχθηκαν ασθενείς που ελάμβαναν προ του χειρουργείου αντιπηκτική αγωγή με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά και βαρφαρίνη ή τα παράγωγά της. Δεν υπήρχε περιορισμός στην ηλικία των ασθενών, υπήρχε όμως στο σωματικό βάρος (αποκλείστηκαν οι



πλέον παχύσαρκοι ασθενείς - BMI > 30). Αποκλείστηκαν επίσης ασθενείς όπου η προεγχειρητική διάγνωση ήταν οστεονέκρωση, ρευματοειδής ή άλλου τύπου αρθρίτιδα, καθώς επίσης και ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αναθεώρηση αρθροπλαστικής γόνατος ή σε πρωτογενή αρθροπλαστική γόνατος όπου χρησιμοποιήθηκαν όμως τιμμεντένιες προθέσεις κνήμης και μηρού.

### **2.3 Σύνθεση και τρόπος χορήγησης μείγματος TXA**

Η ομάδα του TXA έλαβε μετά την χορήγηση της αναισθησίας και πριν από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης μία φορά εφ'άπαξ iv 1 gr TXA, αραιωμένο σε διάλυμα υγρών όγκου 1000 ml.

Έλαβαν επίσης τοπικά ενδοαρθρικά μείγμα TXA που αποτελείτο από 45 ml διαλύματος φυσιολογικού ορού 0,9% και 500 mg TXA. Έπειτα από επιμελή αιμόσταση, το μείγμα εφαρμόστηκε προσεκτικά στην άρθρωση και τους γύρω ιστούς. Τοποθετήθηκε παροχέτευση κενού (η οποία άνοιξε έπειτα από μία ώρα) και στη συνέχεια έγινε συρραφή του χειρουργικού τραύματος κατά στρώματα. Ακολούθησε άσηπτη περίδεση και εν συνεχεία απελευθερώθηκε η ισχαιμος περίδεση.

### **2.4 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων**

Τα δεδομένα των ασθενών που ανακτήθηκαν και συλλέχθηκαν αναδρομικά ήταν: η ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής Hb (μετρούμενα σε gr/dl) καθώς και η διαφορά τους, ο αριθμός μεταγγιζόμενων μονάδων αίματος που απαιτήθηκαν μετεγχειρητικά, η ποσότητα της παροχέτευσης κενού μέχρι να αφαιρεθεί, και τέλος μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως αιμάτωμα και η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT). Όσον αφορά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, η συλλογή δεδομένων ήταν ελλιπής. Δεν φάνηκε όμως να αυξάνεται η επίπτωσή τους, γεγονός που συμφωνεί με την τρέχουσα βιβλιογραφία. Ο συνολικός αριθμός ημερών νοσηλείας, η μέτρηση του βάρους, καθώς και οι τύποι και τα ποσοστά περεταίρω επιπλοκών ήταν ελλιπή για το σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν, και για τον λόγο αυτό δεν συμπεριλήφθηκαν στα μοντέλα στατιστικής ανάλυσης και στους υπολογισμούς.

Η μετεγχειρητική Hb μετρήθηκε στις 6 h, 24 h και 6 ημέρες μετεγχειρητικά. Το όριο μετάγγισης ρυθμίστηκε σε  $\leq 8$  gr/dl ή εφ'όσον παρατηρήθηκε κλινικά εμφανής συμπτωματολογία αναιμίας στους ασθενείς.

Η ποσότητα της παροχέτευσης κενού μετρήθηκε στις 6 και 24 h, όπου και αυτό αφαιρέθηκε.

Οι ασθενείς και των δύο ομάδων της μελέτης έλαβαν άλλοι γενική και και άλλοι ραχιαία - επισκληρίδιο αναισθησία.

## **2.5 Στατιστική ανάλυση δεδομένων**

Για την ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων και για τους διάφορους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS © έκδοση 24. Οι στατιστικές τιμές p μικρότερες από 0,05 ήταν σε αποδεκτό επίπεδο στατιστικής σημασίας. Υπήρξε διεξοδικός έλεγχος και έρευνα όλων των μεταβλητών (συνεχής και ρητή). Κάθε μία από αυτές τις μεταβλητές ερευνήθηκε ξεχωριστά για την φυσιολογική της κατανομή, με τη διεξαγωγή δοκιμών για ασυμμετρία και κύρτωση (όπου αυτές ήταν εφαρμόσιμες), ενωμένες με ιστογράμματα, γραφικές παραστάσεις QQ, κατανομές συχνότητας και τυπικά σφάλματα <sup>47-48</sup>.

## **Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα**

### **3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών**

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν τη μελέτη 100 ασθενείς, με 50 από αυτούς να ανήκουν στην ομάδα ελέγχου και 50 στην ομάδα του TXA. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 74,3 έτη, με ηλικιακό εύρος 50 – 82 ετών. Η αναλογία αρσενικού προς θηλυκό φύλο ήταν 1:2 (33 / 67). Όλες οι μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο, η προεγχειρητική και η μετεγχειρητική Hb καθώς και οι διαφορά τους, οι μονάδες αίματος που μεταγγίστηκαν, η ποσότητα της παροχέτευσης κενού, και τέλος οι επιπλοκές αιμάτωμα και DVT, δεν περιείχαν ελλιπή δεδομένα.

### 3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Όλες οι μεταβλητές εκτιμήθηκαν και αξιολογήθηκαν ξεχωριστά. Υπολογίστηκε επίσης και μια νέα μεταβλητή, με την αφαίρεση της μετεγχειρητικής από την προεγχειρητική Hb, προκειμένου να εφαρμοστεί η κατάλληλη στατιστική ανάλυση. Ο Πίνακας 1. δείχνει τα δημογραφικά στοιχεία του δείγματος που μελετήθηκε:

- Η σύγκριση των προεγχειρητικών επιπέδων Hb δεν είχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p=0,47$ ).
- Η σύγκριση των μετεγχειρητικών επιπέδων Hb είχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p<0,001$ ).
- Η σύγκριση μεταξύ των προεγχειρητικών και μετεγχειρικών (24h) επιπέδων Hb μεταξύ των δύο ομάδων είχε επίσης στατιστικώς σημαντική διαφορά ( $p<0,001$ ), με μεγαλύτερη διαφορά στην ομάδα ελέγχου.

Η συνολική ανάλυση έδειξε ότι η χρήση του TXA είχε επίδραση στη μετεγχειρητικές τιμές Hb, όπου αυτές ήταν υψηλότερες στην ομάδα του TXA, εύρημα που είναι στατιστικά σημαντικό μεταξύ των δύο ομάδων σύγκρισης (μετρήθηκε η πτώση των τιμών Hb στις 6 h, 1<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> ημέρα μεταεγχειρητικά – Πίνακας 2). Στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρχε επίσης στις μεταγγιζόμενες αίματος, όπου η ομάδα ελέγχου απαίτησε περισσότερες μονάδες αίματος από την ομάδα του TXA, καθώς επίσης και στην ποσότητα του περιεχομένου της παροχέτευσης κενού (αφαιρέθηκε την 1<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα σε όλους τους ασθενείς) στις 6 και στις 24 h μετεγχειρητικά (Πίνακας 1). Στην ομάδα του TXA παρατηρήθηκε μία άύξηση των επιπέδων D-Dimers, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά. Τέλος, μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας TXA δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά επιπλοκές όπως αιμάτωμα (1,47% / 1,32%) και DVT (0,21% / 0,15%).

## **Κεφάλαιο 4 Συζήτηση**

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον σχετικά με τη χρήση του TXA στον τομέα των ορθοπαιδικών επεμβάσεων και ιδιαίτερα των αρθροπλαστικών, με στόχο την ελαχιστοποίηση της απώλειας αίματος, με όσο το δυνατόν λιγότερες

παρενέργειες. Η παρούσα μελέτη παρουσίασε τα αποτελέσματα ελέγχου 100 ασθενών που υπεβλήθησαν σε ΟΑΓ. Το αποτέλεσμα συνδυαστικής χορήγησης ΤΧΑ iv και τοπικά ενδοαρθρικά διεγχειρητικά αποδείχθηκε ευεργετικό και επιβεβαίωσε την αρχική υπόθεση, ότι δηλαδή έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα Hb (υψηλότερη Hb), καθώς και στις μεταγγιζόμενες μονάδες αίματος (λιγότερες απαιτούμενες μονάδες).

Η πλειονότητα της έρευνας στην βιβλιογραφία έχει γίνει για τη συστηματική iv χορήγηση ΤΧΑ. Υπάρχει, ωστόσο, πληθώρα ερευνών που μελετά την τοπική ενδοαρθρική χορήγηση ΤΧΑ, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με iv χορήγηση. Χρησιμοποιώντας βάσεις δεδομένων όπως το Medline, το Embase και το Cochrane και εφαρμόζοντας την κατάλληλη στρατηγική για κάθε περίπτωση, εντοπίστηκε και αναλύθηκε η τρέχουσα βιβλιογραφία και συγκρίθηκε με την παρούσα μελέτη.

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή - τυφλή μελέτη ελέγχου με εικονικό φάρμακο των Martin et al. <sup>49</sup>, ανέδειξε θετικά αποτελέσματα από την τοπική ενδοαρθρική έγχυση ΤΧΑ, 2 λεπτά πριν από την συρραφή της, με διάλυμα φυσιολογικού ορού που περιείχε 2 gr ΤΧΑ. Η μελέτη περιείχε 50 ασθενείς με ΟΑΓ, που υπεβλήθησαν σε ραχιαία / επισκληρίδιο αναισθησία. 15 από τους 50 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο (ομάδα ελέγχου). Δεν τοποθετήθηκαν παροχετεύσεις. Δυστυχώς, το δείγμα δεν ήταν αρκετά μεγάλο για να διερευνηθούν πιθανές διαφορές στα ποσοστά μετάγγισης. Οι υψηλότερες τιμές μετεγχειρητικής Hb βρέθηκαν στην ομάδα ΤΧΑ.

Μία άλλη RCT με 103 ασθενείς (52 ασθενείς με εικονικό φάρμακο και 51 μάρτυρες) των Jue et al. <sup>50</sup>, χρησιμοποίησε τοπικά 3 gr ΤΧΑ σε φυσιολογικό ορό όγκου 150 ml σε τρεις διαφορετικές στιγμές κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Άλλοι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ραχιαία / επισκληρίδιο αναισθησία, και άλλοι σε γενική. Τα ευρήματα όσον αφορά τα ποσοστά μετάγγισης (πρωτεύων σημείο) και τα μεταγχειρητικά επίπεδα Hb (δευτερεύον σημείο), επιβεβαίωσαν για άλλη μια φορά την ανωτερότητα του ΤΧΑ.

Μία μελέτη των Alshryda et al. <sup>51</sup>, συνέκρινε την iv έναντι της τοπικής ενδοαρθρικής χορήγησης του ΤΧΑ και έδειξε ανωτερότητα στην πρώτη μέθοδο. Παρά το γεγονός αυτό όμως, ορισμένες έμμεσες συγκρίσεις ευνοούν την τοπική χορήγηση ΤΧΑ. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν μπορεί να καθοριστεί η βέλτιστη δόση, και οι μελέτες συμπεριλαμβάνουν 250 - 3000 mg ΤΧΑ.

Μία μελέτη των Machin et al. <sup>52</sup>, χώρισε τους ασθενείς σε τρεις ομάδες. Η μελέτη δεν ανέφερε διαφορές στη μέση απώλεια Hb όταν χορηγήθηκε 1 gr ΤΧΑ iv μαζί με 500 mg τοπικά (ομάδα 1), σε σύγκριση με 1 gr που χορηγήθηκε μόνο iv κατά την έναρξη

της διαδικασίας της αναισθησίας (ομάδα 2) και σε 1 gr συστηματικής χορήγησης κατά τη σύγκλειση του χειρουργικού τραύματος (ομάδα 3). Με τον τρόπο αυτό συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα των δύο τρόπων χορήγησης του TXA, διατηρώντας παράλληλα μια χαμηλή επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών. Συμπερασματικά αναφέρεται ότι όποια μέθοδος χορήγησης TXA χρησιμοποιείται είναι εξίσου επιτυχής, ωστόσο απαιτείται υψηλή δόση (3 gr) όταν χρησιμοποιήθηκε iv και τοπική χορήγηση.

Μια RCT του 2015 των Gao et al.<sup>53</sup>, εξέτασε την πιθανή υπεροχή του TXA με αραιωμένη επινεφρίνη (DEP) (0,25 gr DEP 1: 200,000 και 3 gr TXA) έναντι του TXA μόνο. Μελετήθηκαν 107 ασθενείς. Τα μίγματα χορηγήθηκαν ενδοαρθρικά με τη χρήση σύριγγας. Η ομάδα TXA + DEP παρουσίασε λιγότερη απώλεια αίματος. Το πλεονέκτημα με τη χρήση της επινεφρίνης ήταν η πρόκληση συστολής των περιφερειακών αγγείων και η αιμοστατική της επίδραση μέσω της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.

Παρά τα προβλήματα με την ετερογένεια και τη συμπερίληψη μη RCT μελετών, μία μετα-ανάλυση από τον Chen et al.<sup>54</sup>, έδειξε επίσης μια διακριτή διαφορά μεταξύ τοπικής χορήγησης TXA και εικονικού φαρμάκου. Επίσης μία από τις πρώτες μετα-αναλύσεις (των Lin et al.) που συγκρίνουν την iv και την τοπική χορήγηση TXA<sup>55</sup>, δεν μπόρεσε να εντοπίσει καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο τρόπων χορήγησης, όσον αφορά την απώλεια αίματος, τους ρυθμούς μετάγγισης, τα μετεγχειρητικά επίπεδα Hb, και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές. Τέλος η μετα-ανάλυση του Zhang et al., ανέδειξε ότι η τοπική χορήγηση TXA μπορεί να είναι πιο ευνοϊκή για τους ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο<sup>56</sup>.

Οι Canata et al.<sup>57</sup> συνέκριναν σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενείς που έλαβαν μείγμα ροπιβακαΐνης, κλονιδίνης, κετορολάκης και νορεπινεφρίνης μαζί με TXA, με ασθενείς που δεν έλαβαν τίποτα. Πραγματοποιήθηκε διήθηση στο χειρουργικό τραύμα με όλους τους πιθανούς συνδυασμούς, σε 96 συνολικά ασθενείς, με μέση ηλικία 70 ετών. Χρησιμοποιήθηκε παροχέτευση κενού, η οποία άνοιξε 3 ώρες μετεγχειρητικά. Οι τιμές σύγκρισης Hb ήταν αυτές πριν από το χειρουργείο και κατά την πρώτη μετεγχειρητική εβδομάδα. Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Συνοψίζοντας και κάνοντας κάποια σχόλια σχετικά με τις μελέτες που βρέθηκαν στην βιβλιογραφία, μπορούμε να πούμε ότι η χορήγηση TXA είναι μία ασφαλής, αποδοτική και οικονομική μέθοδος για τη μείωση της απώλειας αίματος έπειτα από διεξαγωγή ΟΑΓ, διατηρώντας υψηλότερες τιμές μετεγχειρητικής Hb και οδηγώντας

έτσι σε χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών που σχετίζονται με τη μετάγγιση αίματος. Ο κίνδυνος ότι η χρήση του ΤΧΑ πιθανώς να σχετίζεται με θρομβοεμβολικά επεισόδια, δεν μπόρεσε να επιβεβαιωθεί σε οποιοδήποτε μελέτη, και φαίνεται να υπερεκτιμήθηκε τουλάχιστον σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (όχι εκείνους με προηγούμενο ιστορικό ΡΕ ή DVT και άλλες αιματολογικές ή πηκτικές διαταραχές, ή εκείνους που ελάμβαναν αντιπηκτική θεραπεία). Σε ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου εμφράγματος μυοκαρδίου, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία (ECS 2018) συνιστάται αναβολή επεμβάσεων όπως η ΟΑΓ για τουλάχιστον έξι μήνες. Μετά το χρονικό διάστημα αυτό, η χορήγηση του ΤΧΑ στα πλαίσια της επέμβασης (καθώς και άλλων αντινοδωλυτικών φαρμάκων) φαίνεται να έχει σχετική αντένδειξη.

Το ΤΧΑ έχει χρησιμοποιηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα στην θωρακοχειρουργική, στην ουρολογία και σε ασθενείς με αιμορροφιλία, και έχει αποδεδειγμένο και ασφαλές φάσμα δράσης. Αναμφίβολα οι διαφορετικές μέθοδοι χορήγησης, οι δόσεις, ο χρόνος έγχυσης και οι τρόποι εφαρμογής, οδηγούν σε διχογνωμίες για τον καθορισμό πρωτοκόλλων βέλτιστης χορήγησης. Οι συγκρίσεις θα πρέπει να γίνονται προσεκτικά, λαμβάνοντας υπόψη όπως είδαμε πολλές παραμέτρους.

Οι συννοσηρότητες, που πολλές φορές μπορεί να είναι αρκετές ή σοβαρές, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, και η κατηγοροποίηση ASA των χειρουργικών ασθενών (που υποδηλώνει την γενική κλινική τους εικόνα), μπορεί να έχει δυσμενείς επιδράσεις στην μετεγχειρητική τους πορεία. Επίσης ο χρόνος έναρξης της θρομβοπροφύλαξης καθώς και ο τύπος αυτής (LMWH, κουμαρινικά αντιπηκτικά, αντιπηκτικά νέας γενιάς, μηχανικές αντλίες ή άλλα προληπτικά μέσα) επηρεάζουν την άμεση μετεγχειρητική απώλεια αίματος. Μεγάλη ετερογένεια παρουσιάστηκε ακόμη και στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως ηλικία και βάρος.

Σημαντική διακύμανση στην απώλεια αίματος παρατηρήθηκε όταν χρησιμοποιήθηκαν προθέσεις με τσιμέντο ή υβριδικές. Μία αναδρομική μελέτη των Trice et al.<sup>58</sup> μελέτησε 50 ασθενείς, συγκρίνοντας προθέσεις με τσιμέντο / υβριδικές με προθέσεις χωρίς τσιμέντο. Αξιολόγησε τις απώλειες αίματος περι-, ενδο- και μετεγχειρητικά. Η μελέτη έδειξε πως απαιτήθηκαν μεγαλύτερες ποσότητες αίματος μετεγχειρητικά για την ομάδα των ασθενών με προθέσεις χωρίς τσιμέντο. Αυτό μας οδηγεί στο προυπάρχον συμπέρασμα, ότι δηλαδή υπάρχει μικρότερη απώλεια αίματος κατά την ΟΑΓ όταν χρησιμοποιούνται προθέσεις τσιμέντου / υβριδικές.

Το ζήτημα της επιλογής του τύπου αναισθησίας στην ΟΑΓ όσον αφορά την απώλεια αίματος έχει απίσης τεθεί πολλές φορές στο παρελθόν. Η βιβλιογραφία δείχνει ότι

υπάρχει μεγαλύτερο ποσοστό απαιτήσεων αίματος μετεγχειρητικά στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε γενική αναισθησία από ότι σε ραχιαία – επισκληρίδιο <sup>59-60</sup>.

Επί του παρόντος, ο συνηθέστερος τρόπος ενδοφλέβιας χορήγησης TXA είναι η προεγχειρητική δόση 1 - 2 gr ή 10 - 15 mg/kg ή η συνδυασμένη προεγχειρητική και μετεγχειρητική χρήση. Μια πρόσφατη μελέτη των Lanoiselee et al. έδειξε ότι η προεγχειρητική χορήγηση 1 gr TXA μπορεί να διατηρήσει τη συγκέντρωση πλάσματος του TXA για περισσότερο από 10 mg/lit διεγχειρητικά, για τουλάχιστον 3 ώρες, σε ΟΑΓ. Ωστόσο, η διατήρηση των συγκεντρώσεων του TXA πάνω από 10 mg/lit για 16 ώρες δεν θα μπορούσε να μειώσει περαιτέρω την απώλεια αίματος <sup>61</sup>. Μια μελέτη από τους Zufferey et al. ανέφερε ότι η συνεχής έγχυση 1 gr TXA μετά από μία προεγχειρητική εφ'άπαξ δόση TXA σε ΟΑΓ δε μείωσε περαιτέρω την απώλεια αίματος <sup>62</sup>. Το 2018, οι Piolanti et al. κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι ένα σχήμα 10 ή 20 mg/kg TXA προσφέρει παρόμοια αποτελέσματα στην ολική απώλεια αίματος, επισημαίνοντας ότι η χρήση δύο δόσεων των 10 mg/kg δεν μπορεί να μειώσει τις πιθανές θρομβοεμβολικές επιπλοκές <sup>63</sup>. Σε μια πρόσφατη μελέτη από τους Sun et al., οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μία προεγχειρητική δόση και μια επιπλέον διεγχειρητική δόση TXA ήταν πιο αποτελεσματικές στη μείωση της απώλειας αίματος σε σύγκριση με μία μόνο προεγχειρητική δόση του TXA <sup>64</sup>.

Η συνδυαστική (iv και τοπική) χορήγηση TXA επέτρεψε να διατηρηθούν όσο το δυνατόν χαμηλότερες οι δόσεις του TXA, σε αντίθεση με την μονομερή χορήγηση που θα απαιτούσε μεγαλύτερες ποσότητες, αυξάνοντας έτσι πιθανώς τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε γενική αναισθησία εμφάνισαν σχετικά αυξημένη απώλεια αίματος σε σύγκριση με τη σπονδυλική αναισθησία (όπως αναφέρθηκε προηγουμένως) και έτσι η πρώτη θεωρείται υποδεέστερη επιλογή από άποψη ασφάλειας και ποιότητας.

Η πλειοψηφία της βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση του TXA επιβεβαίωσε την ασφάλειά του και έχει περιορισμένες επιφυλάξεις σχετικά με το ότι η χρήση του θα οδηγούσε πιθανώς σε υψηλότερα ποσοστά θρόμβωσης <sup>65-67</sup>. Ένα άλλο σημαντικό εύρημα ήταν ότι η τοπική χορήγηση του TXA δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Chen et al.) <sup>68</sup>. Μεγάλη έρευνα από τους Emara et al. περιελάμβανε τόσο ενδοφλέβια όσο και τοπική έγχυση TXA σε σύγκριση με τη συμβατική χειρουργική επέμβαση. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν θρομβοελαστογραφία για την παρακολούθηση της πήξης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν σημαντική μείωση της απώλειας αίματος τόσο στην ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης όσο και στην ομάδα τοπικής

έγχυσης ΤΧΑ, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετεγχειρητικά <sup>69</sup>. Εξέτασαν και επιβεβαίωσαν την ασφάλεια της τοπικής έγχυσης ΤΧΑ. Παρατήρησαν ότι υπήρξε αύξηση κατά 30% του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων στην ομάδα χορήγησης ενδοφλέβιας ΤΧΑ σε σύγκριση με την ομάδα τοπικής έγχυσης ΤΧΑ, όπου ο κίνδυνος ήταν μηδέν ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 5% <sup>69</sup>. Καθώς, όπως προαναφέρθηκε, το ΤΧΑ αποκλείει τις θέσεις δέσμευσης της λυσίνης στο πλασμινογόνο, απενεργοποιώντας το πλασμινογόνο και παρεμποδίζοντας την ινωδόλυση, δεν αυξάνει την παραγωγή φιβρίνης. Επομένως, θεωρητικά, το ΤΧΑ δεν προκαλεί μετεγχειρητική κατάσταση πήξης και έτσι δεν αυξάνει την πιθανότητα DVT.

Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ΤΧΑ στην ΟΑΓ. Αποδείχτηκε μια σημαντική μείωση στα ποσοστά μετάγγισης και μικρότερη μείωση των επιπέδων Hb σε σύγκριση με την μη χορήγηση. Οι δόσεις ΤΧΑ που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μέτριες και αξιολογήθηκαν συγκριτικά με άλλες μελέτες. Ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν ικανοποιητικός, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τα διαθέσιμα δεδομένα και τις εκτιμήσεις.

Δυστυχώς ορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για στατιστική ανάλυση ήταν ελλιπή. Δεν έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών κατά ASA και δεν λήφθηκαν υπ' όψη οι συννοσηρότητες. Ενώ το ΤΧΑ έχει αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του σε ασθενείς χωρίς σημαντική καρδιακή νόσο που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση, εξακολουθεί να υπάρχει συζήτηση σχετικά με το εάν το ΤΧΑ θα έχει το ίδιο αποτέλεσμα σε ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες <sup>65</sup>. Τα δεδομένα που διερευνούν το ΤΧΑ σε ασθενείς με συννοσηρότητα είναι περιορισμένα, εμποδίζοντας πολλούς κλινικούς γιατρούς να χρησιμοποιήσουν ΤΧΑ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΓ. Ωστόσο, το πιθανό όφελος από τη μείωση της απώλειας αίματος και τη μείωση του αριθμού των μεταγγίσεων μετά από ΟΑΓ είναι σημαντικό και μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα με μικρότερες νοσηλείες ασθενών και χαμηλότερο κόστος.

Στην παρούσα μελέτη, όλες οι επεμβάσεις ΟΑΓ υπεβλήθησαν από την ίδια χειρουργική ομάδα, με εμπειρία στις ολικές αρθροπλαστικές (επιμελής αιμόσταση, καλή γνώση της ανατομίας, μικρός συνολικός χρόνος επέμβασης, σεβασμός ιστών - μαλακών μορίων).

Η ΟΑΓ είναι μία επέμβαση τελευταίας τεχνολογίας με μεγάλη μετεγχειρητική ικανοποίηση του ασθενούς. Χρόνο με το χρόνο, η επέμβαση αυτή τελειοποιείται, με



τους χειρουργούς να γίνονται όλο και πιο επιδέξιοι. Η απώλεια αίματος παίζει καθοριστικό ρόλο στο τελικό αποτέλεσμα της επέμβασης αυτής. Από αυτήν την άποψη, τα προγράμματα διαχείρισης του αίματος των ασθενών αυξήθηκαν ταχέως τα τελευταία χρόνια. Υπάρχουν τρία σημαντικά σημεία ενδιαφέροντος που πρέπει να μας τραβήξουν την προσοχή: σωστές ενδείξεις, χειρισμός και μείωση της απώλειας αίματος και τέλος διατήρηση υψηλού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το όριο Hb για μετάγγιση ελαττώθηκε από τα 9gr/dl σε 8gr/dl, με συνέπεια να εμφανιστούν καλύτερα αποτελέσματα και να εξοικονομηθούν περιττές μεταγγίσεις αίματος, ελλοτώνοντας τις έτσι τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παράλληλα υπήρξε σημαντική μείωση των μεταδιδόμενων νοσοκομειακών λοιμώξεων, διότι μετάγγιση ετερόλογου αίματος σχετίζεται σαφώς με παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και επίσης υψηλότερα ποσοστά λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Στο σημείο αυτό, το ΤΧΑ όπως διαπιστώθηκε παίζει ενεργό ρόλο.

## **Κεφάλαιο 5    Συμπεράσματα**

Η διαχείριση της απώλειας αίματος στην ΟΑΓ είναι κρίσιμη για την συνολική μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς. Στηρίζεται στην διερεύνηση και εφαρμογή αποδεδειγμένων, ασφαλών και οικονομικά αποδοτικών μεθόδων που προάγουν την υγεία, μειώνουν τους πιθανούς κινδύνους και οδηγούν σε καλύτερα αποτελέσματα με λιγότερο πιθανές παρενέργειες. Ακολουθώντας αυτήν την προσέγγιση, ο ρόλος του ΤΧΑ είναι υψίστης σημασίας για την απώλεια αίματος. Το ΤΧΑ έχοντας τη δυνατότητα να μειώσει τα ποσοστά μετάγγισης, περιορίζοντας την απώλεια αίματος, μπορεί να μειώσει τις ημέρες νοσηλείας στο νοσοκομείο και να βελτιώσει τα αποτελέσματα σε εκατοντάδες χιλιάδες ασθενείς που υποβάλλονται σε ΟΑΓ. Η μελέτη αυτή παρείχε μια εμπειριστατωμένη μεθοδολογία χορήγησης αυτού του φαρμάκου στον τομέα των ολικών αρθροπλαστικών. Οι μελλοντικές στρατηγικές θα πρέπει να εστιάζονται στην ακόμα μικρότερη απαίτηση μεταγγίσεων ετερόλογου αίματος, στην ελάττωση των αυτόλογων μεταγγίσεων (όταν απαιτούνται) και στην καλύτερη κατανόηση και διερεύνηση της φαρμακοδυναμικής και της φαρμακοκινητικής των χορηγούμενων φαρμάκων. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τις δράσεις του ΤΧΑ. Συγκεκριμένα, απαιτούνται μεγάλες τυχαιοποιημένες, διπλές - τυφλές μελέτες, με μεγαλύτερη παρακολούθηση,

διερεύνηση διαφορετικών δόσεων και οδών χορήγησης και εστίαση στην ασφάλεια του, ιδιαίτερα στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

## **Κατάλογος συντομεύσεων**

ACE = Angiotensin Converting Enzyme

ADL = Activities of Daily Living

ANH = Acute Normovolemic Hemodilution

ASA Score = American Society of Anesthesiologists Score

BMI = Body Mass Index

DVT = Deep Vein Thrombosis

GDFT = Goal Directed Fluid Therapy

Hb = Hemoglobin

Ht = Hematocrit

iv = intravenous

LMWH = Low Molecular Weight Heparin

MAP = Mean Arterial Pressure

NSAID = Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug

PABD = Preoperative Autologous Blood Donation

PE = Pulmonary Embolism<sup>5</sup>

RCT = Randomized Controlled Trial

SE = Standard Error

THA = Total Hip Arthroplasty

THR = Total Hip Replacement

TJA = Total Joint Arthroplasty

TJR = Total Joint Reconstruction

TKA = Total Knee Arthroplasty

TKR = Total Knee Replacement

TXA = Tranexamic Acid

ΟΑΓ = Ολική αρθρολαστική γόνατος

ΟΑΙ = Ολική αρθρολαστική ισχίου

## **Βιβλιογραφία**

1. Nakura N, Hirakawa K, Takayanagi S, Saito A, Tsuji K, Tamaki Y, et al. Additional intraarticular tranexamic acid further reduced postoperative blood loss compared to intravenous and topical bathed tranexamic acid in total hip arthroplasty: a retrospective sequential series study. *Transfusion*. 2016.
2. Wei Z, Liu M. The effectiveness and safety of tranexamic acid in total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of 2720 cases. *Transfus Med*. 2015;25(3):151-62.
3. Shang J, Wang H, Zheng B, Rui M, Wang Y. Combined intravenous and topical tranexamic acid versus intravenous use alone in primary total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2016;36(Pt A):324-9.
4. Joy PJ, Bennet SJ. The appropriateness of blood transfusion following primary total hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012 Apr;94(3):201-3.
5. Orpen NM, Little C, Walker G, Crawford EJ. Tranexamic acid reduces early postoperative blood loss after total knee arthroplasty: a prospective randomised controlled trial of 29 patients. *Knee*. 2006;13(2):106-10.35.
6. Ishii Y, Matsuda Y. Perioperative blood loss in cementless or hybrid total knee arthroplasty without patellar resurfacing: a prospective, randomized study. *J Arthroplasty*. 2005;20(8):972-6.
7. Hinarejos P, Corrales M, Matamalas A, Bisbe E, Cáceres E. Computer-assisted surgery can reduce blood loss after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009;17(4):356-60.
8. Wong J, Abrishami A, El Beheiry H, Mahomed NN, Roderick Davey J, Gandhi R, et al. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(15):2503-13.
9. Levy O, Martinowitz U, Oran A, Tauber C, Horoszowski H. The use of fibrin tissue adhesive to reduce blood loss and the need for blood transfusion after total knee arthroplasty. A prospective, randomized, multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(11):1580-8.

10. Hays MB, Mayfield JF. Total blood loss in major joint arthroplasty. A comparison of cemented and noncemented hip and knee operations. *J Arthroplasty*. 1988;3 Suppl:S47-9.
11. Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86(4):561-5.
12. Billote DB, Glisson SN, Green D, Wixson RL. A prospective, randomized study of preoperative autologous donation for hip replacement surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(8):1299-304.
13. Charrois O, Kahwaji A, Vastel L, Rosencher N, Courpied JP. Blood loss in total hip arthroplasty for rapidly destructive coxarthrosis. *Int Orthop*. 2001;25(1):22-4.
14. Gibon E, Courpied JP, Hamadouche M. Total joint replacement and blood loss: w6. Walsh TS, Saleh EE. Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth*. 2006 Sep;97(3):278-91. hat is the best equation? *Int Orthop*. 2013;37(4):735-9.
16. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemelä HM, Mäntylä SK, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 1997;84(4):839-44.
17. Bruce W, Campbell D, Daly D, Isbister J. Practical recommendations for patient blood management and the reduction of perioperative transfusion in joint replacement surgery. *ANZ J Surg*. 2013;83(4):222-9.
18. Tobias JD. Strategies for minimizing blood loss in orthopedic surgery. *Semin Hematol*. 2004;41(1 Suppl 1):145-56.
19. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2249-54.
20. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts--blood transfusion. *N Engl J Med*. 1999;340(6):438-47.
21. Parshuram C, Doyle J, Lau W, Shemie SD. Transfusion-associated graft versus host disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(1):57-62.
22. Opperer M, Poeran J, Rasul R, Mazumdar M, Memtsoudis SG. Use of

perioperative hydroxyethyl starch 6% and albumin 5% in elective joint arthroplasty and association with adverse outcomes: a retrospective population based analysis. *BMJ*. 2015;350:h1567.

23. Loftus TJ, Spratling L, Stone BA, Xiao L, Jacofsky DJ. A Patient Blood Management Program in Prosthetic Joint Arthroplasty Decreases Blood Use and Improves Outcomes. *J Arthroplasty*. 2016;31(1):11-4.

24. Bedard NA, Pugely AJ, Lux NR, Liu SS, Gao Y, Callaghan JJ. Recent Trends in Blood Utilization After Primary Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016.

25. Yoshihara H, Yoneoka D. National trends in the utilization of blood transfusions in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(10):1932-7.

26. Safdar A, Shaaban H, Tibayan R, Miller R, Boairdo R, Guron G. The clinical efficacy of using autologous platelet rich plasma in hip arthroplasty: A retrospective comparative study. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(1):49-55.

27. Kahraman S, Altunkaya H, Celebioğlu B, Kanbak M, Paşaoğlu I, Erdem K. The effect of acute normovolemic hemodilution on homologous blood requirements and total estimated red blood cell volume lost. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(5):614-7.

28. Li N, Li P, Liu M, Wang D, Xia L. Comparison between autologous blood transfusion drainage and no drainage/closed-suction drainage in primary total hip arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014;134(11):1623-31.

29. Thomassen BJ, den Hollander PH, Kaptijn HH, Nelissen RG, Pilot P. Autologous wound drains have no effect on allogeneic blood transfusions in primary total hip and knee replacement: a three-arm randomised trial. *Bone Joint J*. 2014;96-B(6):765-71.

30. So-Osman C, Nelissen RG, Koopman-van Gemert AW, Kluyver E, Pöll RG, Onstenk R, et al. Patient blood management in elective total hip- and knee-replacement surgery (part 2): a randomized controlled trial on blood salvage as transfusion alternative using a restrictive transfusion policy in patients with a preoperative hemoglobin above 13 g/dl. *Anesthesiology*. 2014;120(4):852-60.

31. Jauregui JJ, Issa K, Kapadia BH, Banerjee S, Harwin SF, Mont MA. Post-operative blood management strategies for total hip arthroplasty. *Surg Technol Int*. 2014;24:333-7.

32. Horstmann WG, Swierstra MJ, Ohanis D, Rolink R, Kollen BJ, Verheyen CC. Favourable results of a new intraoperative and postoperative filtered autologous blood re-transfusion system in total hip arthroplasty: a randomised controlled trial. *Int Orthop*. 2014;38(1):13-8.
33. van Bodegom-Vos L, Voorn VM, So-Osman C, Vliet Vlieland TP, Dahan A, Koopman van Gemert AW, et al. Cell Salvage in Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(12):1012-21.
34. Flordal PA, Ljungström KG, Ekman B, Neander G. Effects of desmopressin on blood loss in hip arthroplasty. Controlled study in 50 patients. *Acta Orthop Scand*. 1992;63(4):381-5.
35. Huang F, Wu Y, Yin Z, Ma G, Chang J. A systematic review and meta-analysis of the use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty. *Hip Int*. 2015;25(6):502-9.
36. Eubanks JD. Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18(3):132-8.
37. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, Bhandari M, Eikelboom J, Lim W. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res*. 2009;123(5):687-96.
38. Ray M, Hatcher S, Whitehouse SL, Crawford S, Crawford R. Aprotinin and epsilon aminocaproic acid are effective in reducing blood loss after primary total hip arthroplasty--a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *J Thromb Haemost*. 2005;3(7):1421-7.
39. Paul JE, Ling E, Lalonde C, Thabane L. Deliberate hypotension in orthopedic surgery reduces blood loss and transfusion requirements: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2007;54(10):799-810.
40. Covert CR, Fox GS. Anaesthesia for hip surgery in the elderly. *Can J Anaesth*. 1989;36(3 Pt 1):311-9.
68. Rosenblatt MA. Strategies for minimizing the use of allogeneic blood during orthopedic surgery. *Mt Sinai J Med*. 2002;69(1-2):83-7.
38. Kiss H, Raffl M, Neumann D, Hutter J, Dorn U. Epinephrine-augmented hypotensive epidural anesthesia replaces tourniquet use in total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 2005(436):184-9.

42. Moucha CS, Weiser MC, Levin EJ. Current Strategies in Anesthesia and Analgesia for Total Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(2):60-73.
43. Gandhi R, Evans HM, Mahomed SR, Mahomed NN. Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a metaanalysis. *BMC Res Notes*. 2013 May 7;6:184.
44. Eubanks JD. Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010 Mar;18(3):132-8.
45. Smith GH, Tsang J, Molyneux SG, White TO. The hidden blood loss after hip fracture. *Injury*. 2011 Feb;42(2):133-5.
46. Guerriero C, Cairns J, Perel P, Shakur H, Roberts I. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. *PLoS One*. 2011 May 3;6(5):e18987.
47. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*. 2011;2(1):21-33.
48. Shapiro SS, Wilk MB. An Analysis of Variance Test for Normality. *Biometrika*. 1965;52(3/4):591-611.
49. Martin JG, Cassatt KB, Kincaid-Cinnamon KA, Westendorf DS, Garton AS, Lemke JH. Topical administration of tranexamic acid in primary total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(5):889-94.
50. Yue C, Kang P, Yang P, Xie J, Pei F. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. *J Arthroplasty*. 2014;29(12):2452-6.
51. Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J*. 2014;96-B(8):1005-15.
52. Machin JT, Batta V, Soler JA, Sivagaganam K, Kalairajah Y. Comparison of intra-operative regimes of tranexamic acid administration in primary total hip replacement. *Acta Orthop Belg*. 2014;80(2):228-33.
53. Gao F, Sun W, Guo W, Li Z, Wang W, Cheng L. Topical Application of



- Tranexamic Acid Plus Diluted Epinephrine Reduces Postoperative Hidden Blood Loss in Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015;30(12):2196-200.
54. Chen S, Wu K, Kong G, Feng W, Deng Z, Wang H. The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:81. 86. Sun X, Dong Q, Zhang YG. Intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip replacement: A systemic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2016;32:10-8.
55. Li J, Zhang Z, Chen J. Comparison of efficacy and safety of topical versus intravenous tranexamic acid in total hip arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(36):e4689.
56. Zhang P, Liang Y, Chen P, Fang Y, He J, Wang J. Intravenous versus topical tranexamic acid in primary total hip replacement: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(50):e5573.
57. Canata GL, Casale V, Chiey A. Management of post-operative pain and bleeding in knee replacements. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2012;13 (Suppl 1):S25-S55.
58. Trice ME, Walker RH, D'Lima DD, Morris BA, Colwell CW. Blood loss and transfusion rate in noncemented and cemented/hybrid total hip arthroplasty. Is there a difference? A comparison of 25 matched pairs. *Orthopedics*. 1999;22(1 Suppl):s141-4.
59. Maurer SG, Chen AL, Hiebert R, Pereira GC, Di Cesare PE. Comparison of outcomes of using spinal versus general anesthesia in total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2007;36(7):E101-6.
60. Basques BA, Toy JO, Bohl DD, Golinvaux NS, Grauer JN. General compared with spinal anesthesia for total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(6):455-61.
61. Lanoiselee J, Zufferey PJ, Ollier E, Hodin S, Delavenne X. Is tranexamic acid exposure related to blood loss in hip arthroplasty? A pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Feb;84(2):310-9
62. Zufferey PJ, Miquet M, Quenet S, Martin P, Adam P, Albaladejo P, et al. Tranexamic acid in hip fracture surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*.

2010 Jan;104(1):23-30.

63. Piolanti N, Del Chiaro A, Matassi F, Graceffa A, Nistri L, Marcucci M. Clinical and instrumental evaluation of two different regimens of tranexamic acid in total hip arthroplasty: a single-centre, prospective, randomized study with 80 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018 Feb;28(2):233-7.

64. Sun Q, Yu X, Wu J, Ge W, Cai M, Li S. Efficacy of a Single Dose and an Additional Dose of Tranexamic Acid in Reduction of Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017 Jul;32(7):2108-12.

65. Whiting DR, Gillette BP, Duncan C, Smith H, Pagnano MW, Sierra RJ. Preliminary results suggest tranexamic acid is safe and effective in arthroplasty patients with severe comorbidities. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Jan;472(1):66-72.

66. Nishihara S, Hamada M. Does tranexamic acid alter the risk of thromboembolism after total hip arthroplasty in the absence of routine chemical thromboprophylaxis? *Bone Joint J*. 2015 Apr;97-B(4):458-62.

67. Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Jul 3;94(13):1153-9.

68. Chen S, Wu K, Kong G, Feng W, Deng Z, Wang H. The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Feb 16;17:81.

69. Emara WM, Moez KK, Elkhoully AH. Topical versus intravenous tranexamic acid as a blood conservation intervention for reduction of post-operative bleeding in hemiarthroplasty. *Anesth Essays Res*. 2014 Jan-Apr;8(1):48-53.

## Παράρτημα

Πίνακας 1.

|   | Ομάδα ελέγχου               | Ομάδα TXA                   | p-value |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| Φύλο  | 34 Θ / 16 Α                 | 33 Θ / 17 Α                 | 0.55    |
| Ηλικία (έτη)                                  | Μέση τιμή 74,51<br>SD 11,54 | Μέση τιμή 70,29<br>SD 12,65 | 0.03    |
| Προεγχειρητική Hb (gr/dl)                     | Μέση τιμή 12,1<br>SD 1,33   | Μέση τιμή 12,25<br>SD 1,45  | 0.47    |
| Μεταγχειρητική Hb (gr/dl)                     | Μέση τιμή 9,6<br>SD 1,22    | Μέση τιμή 10,87<br>SD 1,35  | <0,001  |
| Διαφορά Hb 24 h                               | Μέση τιμή 2,5<br>SD 1,19    | Μέση τιμή 1,38<br>SD 1,03   | <0,001  |
| Μονάδες μεταγγιζόμενου αίματος (όριο 8 gr/dl) | Μέση τιμή 2,42              | Μέση τιμή 0,8               | <0,001  |
| Ποσότητα (ml) παροχέτευσης κενού 6 h          | Μέση τιμή 176               | Μέση τιμή 82                | <0,001  |
| Ποσότητα (ml) παροχέτευσης κενού 24 h         | Μέση τιμή 393               | Μέση τιμή 184               | <0,001  |

Πίνακας 2.

